

REPÚBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Señor(a)
GREEN CROSS CORPORATION, DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.

TÍTULO DE LA SOLICITUD: **“MÉTODO PARA PRODUCIR DERIVADO DE DIFENILMETANO”**

NÚMERO DE SOLICITUD INTERNACIONAL: PCT/KR2017/006271

FECHA DE PRESENTACIÓN INTERNACIONAL: 15 de junio de 2017.

PRIORIDAD: 17/06/2016, KR (REPUBLICA DE COREA), 10-2016-0075910

Como resultado del examen de patentabilidad realizado a la solicitud indicada en la referencia, atendiendo a lo consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le comunica que esta Dirección ha encontrado que la materia objeto de solicitud no cumple con algunos requisitos establecidos en la Decisión, con fundamento en los siguientes aspectos:

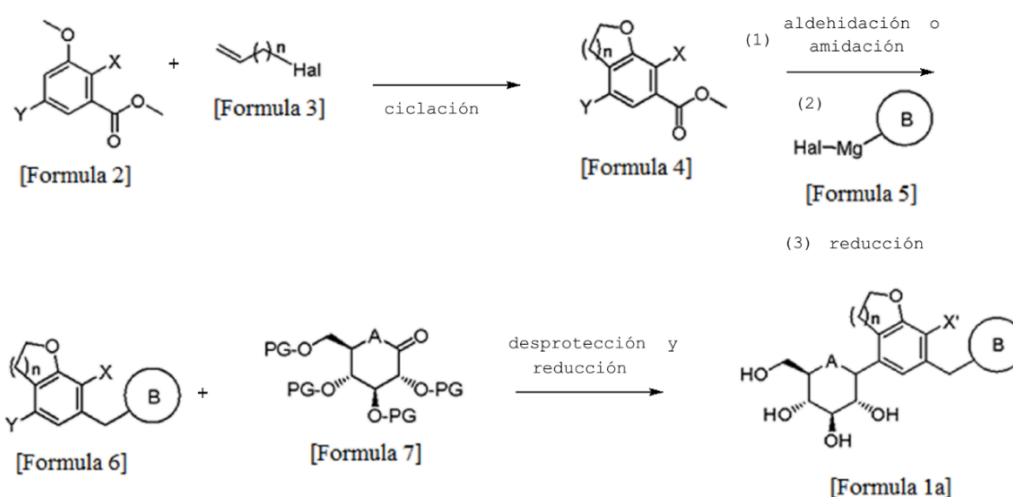
1. Objeto de la invención

De acuerdo con lo establecido en el numeral 1.2.2.2 del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única para efectos del examen de patentabilidad, cuando la solicitud contenga más de diez (10) reivindicaciones y no se haya pagado la tasa complementaria, sólo se estudiarán las cubiertas por la tasa pagada al momento de realizar el examen de patentabilidad consagrado en el artículo 45 de la Decisión 486.

Por lo tanto, se estudiarán las reivindicaciones 1 a 19 del radicado N° NC2018/0014018 del 18 de febrero de 2021.

El problema planteado en esta solicitud consiste en la necesidad de diseñar un método mejorado para producir un derivado de difenilmetano que sea útil como inhibidor de SGLT.

Para resolver este problema técnico, la solicitud en estudio proporciona un método de acuerdo con el siguiente esquema. Y una forma cristalina del compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol.



Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

2. De la solicitud de patente

2.1. Reivindicaciones (Art. 30 Decisión 486)

Las reivindicaciones 15 a 19 no cumplen con el requisito de claridad porque para la caracterización de un polimorfo no es suficiente mencionar que el compuesto es un cristal, sino que además se requiere definir algunos parámetros, por ejemplo:

El patrón de difracción de Rayos X en mono cristal.

El patrón de difracción de Rayos X en polvo (DRXP), relacionando por lo menos 20 picos correspondientes a las intensidades de los haces difractados o a los espacios interplanares dhkl según los índices de Miller (hkl) medidos de acuerdo con el ángulo de difracción de Bragg 2θ en el intervalo más representativo comprendido entre 5-90 grados.

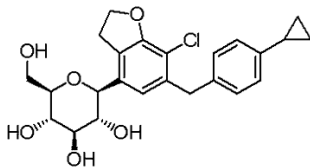
Picos de espectroscopías Raman e IR.

Datos de espectroscopía RMN-C¹³.

Resultados de análisis térmico: TGA, DTA y DSC.

3. Unidad de invención (Art. 25 Decisión 486)

La solicitud carece de unidad de invención, debido a que reclama más de un grupo inventivo sin la presencia de características o elementos técnicos nuevos e inventivos que son comunes a todas las invenciones, lo anterior, teniendo en cuenta que el concepto común es el compuesto inhibidor de un cotransportador de glucosa dependiente de sodio (SGLT), de fórmula



Sin embargo, este compuesto ya se encuentra divulgado en el estado de la técnica, específicamente en cualquiera de los documentos US9340521 o US9034921.

Por lo tanto, esta invención presenta diferentes conceptos técnicos inventivos así:

Grupo inventivo 1: Un método para producir un compuesto de la siguiente Fórmula 1a, (reivindicaciones 1 a 14).

Grupo inventivo 2: Una forma cristalina de un compuesto de la siguiente fórmula c28 (reivindicaciones 15 a 19).

Se sugiere restringir la materia a patentar en un solo concepto común inventivo especificando el avance tecnológico sobre el estado de la técnica. Esto se logra, entre otras formas, definiendo las características esenciales de la invención y mostrando las otras características particulares como dependientes, pero sin perjuicio de la concisión de las nuevas reivindicaciones tanto independientes como dependientes.

El solicitante también puede solicitar una o más divisionales de acuerdo con los grupos inventivos, esto claro, sin ampliar el objeto inicial de la invención.

En caso de seleccionar un grupo inventivo diferente al estudiado por esta Oficina, se le aclara al solicitante que debe realizar el pago del examen de patentabilidad, siempre y cuando, no se exceda el número máximo de estudios permitidos y/o el plazo máximo establecido para solicitarlos.



Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Por consiguiente, la búsqueda del estado de la técnica y el examen de patentabilidad serán realizados para el grupo inventivo 2.

4. Determinación del Estado de la Técnica

La fecha para determinar el estado de la técnica es el 17 de junio de 2016 que corresponde a la fecha de presentación de la solicitud de prioridad.

Consultadas las fuentes de información con que se cuenta, se encontraron los siguientes documentos que anticipan el objeto de esta solicitud:

Ítem	Documento	Título	Fecha de Publicación
D1	US9034921	Diphenylmethane derivatives as SGLT2 inhibitors	19 de mayo de 2015
D2	Brittain 2009	Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA	2009

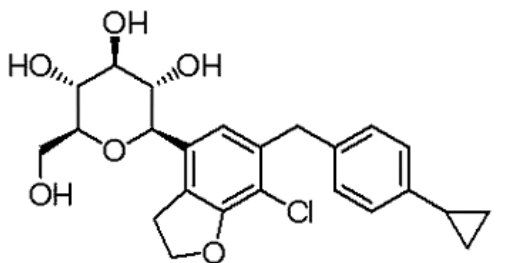
El documento D1¹ divulga compuestos derivados de difenilmetano que tienen una actividad inhibidora contra el cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2) (Resumen).

El documento D2² divulga el fenómeno de polimorfismo y cristalización que pueden sufrir diferentes sustancias y que hace que cambien sus propiedades fisicoquímicas (Págs. 1 a 4, Tabla 2), además, da a conocer diversas técnicas que permiten la obtención de polimorfos (Págs. 15 a 19) y las metodologías que permiten su caracterización (Págs. 318 a 430).

5. Examen de Patentabilidad (Art. 14 Decisión 486)

5.1. Nivel Inventivo (Art. 18 Decisión 486)

La reivindicación 15 consiste en: “Una forma cristalina de un compuesto de la siguiente fórmula c28.



[Fórmula c28]

(Radicado N° NC2019/0005045 del 16 de mayo de 2019).

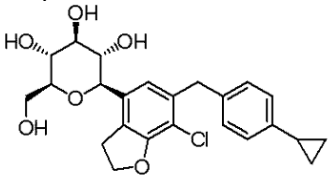
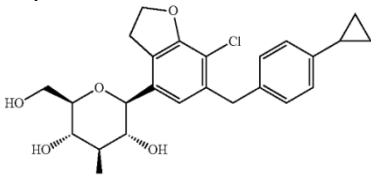
¹<https://patents.google.com/patent/US9034921B2/en?q=US9034921>

²<http://visordocs.sic.gov.co/documentos/Docs029/docs24/2016/2016001791OF/2016001791OF0000000002.PDF?98>

Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Tabla 1. Comparación de las características técnicas esenciales, con las del estado de la técnica:

Características esenciales	D1	D2 (Todo el texto)
Compuesto c28 	Compuesto XXI-6  Columna 45	Información detallada del comportamiento polimórfico en el desarrollo farmacéutico polimorfismo y solvatomorfismo
Es un cristal	---	Divulga metodologías de preparación y caracterización de cristalografía, DSC, XRD, FTIR, NIR, RMN, entre otras. Además, métodos de cribado de alto rendimiento.

D1 se considera el estado de la técnica más cercano a la invención definida en la reivindicación 1 porque divulga derivados de difenilmetano que tienen una actividad inhibidora contra el cotransportador 2 de glucosa dependiente de sodio (SGLT2), particularmente divulga el compuesto (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol [compuesto XXI-6] (columna 45) y menciona que este tipo de β-isómeros pueden ser sometidos a un proceso de cristalización (columna 18, líneas 6 y 7).

La diferencia entre la invención definida en la reivindicación 15 y el compuesto de D1 consiste en que el compuesto c28 se presenta como un cristal.

No obstante, no se observa un efecto técnico asociado a la diferencia.

Por lo tanto, el problema técnico objetivo que pretende resolver esta invención se puede formular así: ¿Cómo modificar el compuesto conocido en D1 con el fin de obtener un compuesto alternativo?

Sin embargo, la obtención de formas polimórficas y cristales es una práctica común en el desarrollo de medicamentos, tal como lo presenta el documento 2, que divulga particularmente que muchos sólidos con actividad farmacológica pueden exhibir polimorfismo y que la existencia de diferentes estructuras cristalinas de los diversos polimorfos de una sustancia, a menudo produce que estos sólidos exhiban una variedad de propiedades fisicoquímicas diferentes, muchas de las cuales se encuentran listadas en la Tabla 2 (Pág. 3), entre las que se encuentran la higroscopicidad, estabilidad, entalpía, entropía, actividad termodinámica y solubilidad. Debido a las diferencias en las dimensiones, forma, simetría, capacidad (número de moléculas) y volúmenes de vacíos de sus celdas unitarias, los diferentes polimorfos de una sustancia dada tienen diferentes propiedades físicas que surgen de las diferencias en el empaquetamiento molecular.

Por lo cual, plantearse la posibilidad de obtener el (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahidro-2H-piran-3,4,5-triol divulgado en D1 como un cristal y esto sumado a que desde el documento 1 se había planteado que los β-isómeros de difenilmetano podían ser sometidos a cristalización, hace que la forma cristalina de la reivindicación 15 sea obvia y no se considere inventiva.

Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

Las reivindicaciones dependientes 16 a 19 no mencionan alguna característica que, junto con las características de la reivindicación independiente, aporte nivel inventivo al cristal de la reivindicación 15, por lo cual se considera que no tienen nivel inventivo.

6. Respuesta a los argumentos del solicitante

El solicitante indica en su respuesta que *“En cuanto a la objeción sobre falta de unidad de invención entre las reivindicaciones 1-15 y 16-20, las solicitantes vuelven a discrepar con la autoridad, ya que si bien el compuesto de fórmula c28 se encuentra descrito en el estado de la técnica, se asume que está en forma amorfa, sin embargo, en la presente solicitud se reivindican formas cristalinas del mismo que se obtienen por el nuevo método reivindicado, por lo tanto en nuestra opinión se mantendría la unidad de invención de método y producto resultante para esta invención, ya que sin el método propuesto las formas cristalinas reivindicadas no podrían obtenerse.”*

Este Despacho mantiene su requerimiento por falta de unidad de invención puesto que el compuesto C28 ya se había dado a conocer en cualquiera de los documentos US9340521 o US9034921 y por lo tanto este no puede ser considerado el elemento unificador nuevo e inventivo que relacione el método de síntesis de las reivindicaciones 1 a 14 y el cristal de las reivindicaciones 15 a 19. Pero además esta interpretación se sustenta teniendo en cuenta que en los ejemplos de la descripción se muestra que el compuesto obtenido por el método de las reivindicaciones 1 a 14 es amorfo y luego es sometido a procesos posteriores de cristalización, se indica en la página 137 que:

“Ejemplo Experimental 4: Producción y análisis de forma cristalina.

A partir de un compuesto producido de acuerdo con el método de la presente invención, específicamente, (2S,3R,4R,5S,6R)-2-(7-cloro-6-(4-ciclopropilbencil)-2,3-dihidrobenzofuran-4-il)-6-(hidroximetil)tetrahydro-2H-piran-3,4,5-triol en crudo (Compuesto c28) que se había obtenido de acuerdo con las etapas 1 a 14 en el Ejemplo 1, los cristales se produjeron a través de un proceso de cristalización en varios Solventes y analizados.”

Por lo cual el solicitante no puede afirmar que *“en la presente solicitud se reivindican formas cristalinas del mismo que se obtienen por el nuevo método reivindicado”* porque realmente el método reivindicado no lleva a la obtención de formas cristalinas, sino que es necesario un proceso de cristalización posterior.

Finalmente, se le reitera al solicitante que las reivindicaciones 15 a 19 no cumplen con el requisito de claridad, la caracterización de las formas cristalinas es insuficiente y parece no haber información suficiente en la descripción. Se aclara además que la caracterización de un polimorfo debe ser ajustada tal como se describió en el numeral 2.1 de este documento y no basta con mencionar que el compuesto es un cristal.

En cumplimiento del artículo 45 de la Decisión 486 de 2000, se le indica que debe dar respuesta dentro del término de sesenta (60) días contados a partir de la fecha de notificación de la presente comunicación. En caso de no dar respuesta al presente requerimiento, o si a pesar de la respuesta subsistieran los impedimentos para la concesión, se denegará la patente.

Si como respuesta a este requerimiento, el solicitante modifica el capítulo reivindicatorio, deberá observar las instrucciones contenidas en el numeral 1.2.2.1.1., del Capítulo Primero del Título X de la Circular Única de esta Superintendencia. De igual forma,



Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

deberá tener presente que de conformidad con el literal a) del numeral 1.2.2.5.1. de la norma ibidem, será necesario acreditar el pago de la tasa por concepto de modificación a solicitudes en trámites, de conformidad con el valor establecido en la resolución de tasas vigentes.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 6.2 del Capítulo Sexto del Título I de la Circular Única, informándoles que contra el mismo no procede recurso alguno en actuación administrativa.



Edna Marcela Ramirez Orozco
DIRECTORA DE NUEVAS CREACIONES



Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

INFORME DE BÚSQUEDA
EXAMEN DE PATENTABILIDAD

Solicitud No.		Examen de patentabilidad							
NC2018/0014018		1°		2°	X	3°		Revoca	
Solicitud Internacional No.		Fecha solicitud internacional:							
PCT/KR2017/006271		15 de junio de 2017							
Fecha de determinación estado de la técnica				Prioridad		Presentación			
17 de junio de 2016				X					
Solicitante									
GREEN CROSS CORPORATION, DAEWOONG PHARMACEUTICAL CO. LTD.									
Reivindicaciones que no son objeto de búsqueda por:									
Art. 14	-	Art. 15	-	Art. 20	-	Art. 25 (Falta de unidad de invención)		-	

CRITERIOS DE BÚSQUEDA	
Reivindicaciones objeto de búsqueda	15-19
Palabras clave utilizadas	Búsqueda por estructura y por ruta sintética Crystal* Polymorph*
Clasificaciones utilizadas para la búsqueda	CIP: C07D 407/04, C07D 409/04, C07D 307/78
	CPC:

DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES (Documentos patente, Literatura no patente (LNP): Artículos, catálogos, etc.)					
Informes de búsqueda / Bases de datos consultadas	N° de solicitud de patente / N° de patente / Autor LNP ⁽¹⁾	Fecha de Publicación /Presentación (DD/MM/AAAA)	Reivindicaciones /Secuencias afectadas	Citas relevantes del estado de la técnica	Categoría del documento citado ⁽²⁾
STNext	US8722633 CA2985006 WO2015/032272 WO2004/080990 US9034921 US9340521	13-05-2014 24-12-2014 12-03-2015 23-09-2004 19-05-2015 17-05-2016	15-19	-	A A A A Y Y
STNext	Bastin 2000 Yu 1998	2000 1998	15-19	Todo el documento	Y
Patbase	US8614195 WO2005/085237 US6414126	24-12-2013 15-09-2005 02-07-2002	-	-	A A A
Orbit	US8609711	17-12-2013	-	-	A
Science Direct	Brittain 2009 Lee 2014	2009 2014	15-19	Todo el documento	Y
⁽¹⁾ Cita completa literatura no patente (LNP)		KANG, S. Y. et al., "Glucosides with Cyclic Diarylpolyenoid as Novel C-aryl Glucoside SGLT2 Inhibitors", Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, (20110000), vol. 21, no. 12, pages 3759 - 3763 DOI: http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.04.063			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Volumen(Número), pp-pp.		Organic Process Research & Development 2000, 4, 427-435 Salt Selection and Optimisation Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities Richard J. Bastin, Michael J. Bowker, and Bryan J. Slater.			
O		PSTT Vol. 1, No. 3 June 1998. Physical characterization of polymorphic drugs: an integrated characterization strategy Lian Yu, Susan M. Reutzel and Gregory A. Stephenson Polymorphism in Pharmaceutical Solids Harry G. Brittain Center for Pharmaceutical Physics Milford, New Jersey, USA, 2009			
Apellido, A. A. (Fecha). Título del artículo. Nombre de la revista. Recuperado de http://xxxxxxx.		Asian journal of pharmaceutical sciences 9 (2014) 163 e175 A practical guide to pharmaceutical polymorph screening & selection Eun Hee Lee Journal of pharmaceutical sciences, vol. 99, no. 9, september 2010 Polymorphism and Solvatomorphism 2008 Harry G. Brittain Scalvini, L., Piomelli, D., Mor, M. Monoglyceride lipase: Structure and inhibitors, Chemistry and Physics o Lipids (2015), http://dx.doi.org/10.1016/j.chemphyslip.2015.07.011			
⁽²⁾ Categorías de documentos citados					

Oficio N° 7107 de 11 de mayo de 2021

Ref. Expediente N° NC2018/0014018

“A” Documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante. “E” Solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior. “L” Documento citado para llamar la atención sobre por ejemplo, dudas acerca de una reivindicación de prioridad o para determinar la fecha de publicación de otra cita, siempre van acompañados de una explicación, por la cual se citan. “O” Documento del tipo actas de conferencia, este tipo de documentos siempre estará acompañado por otra letra que indique la pertinencia del documento, por ejemplo, O,X, O,Y o bien O,A. “P” Documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	“T” Documento publicado en fecha posterior a la de presentación o la de prioridad de la solicitud internacional y no entra en conflicto con dicha solicitud, pero puede ser útil para la mejor comprensión del principio o teoría en que se basa la invención, o para demostrar que el razonamiento o los hechos en los que se basa dicha invención son incorrectos. “X” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado. “Y” Documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
Fecha del reporte de búsqueda: (29-03-2021)	
Examinador: SANDRA ISABEL CALDERON RODRIGUEZ	